



Interação fármaco- nutriente no doente oncológico

Drug- nutrient interaction in oncologic patients

Vera Lúcia de Oliveira Teixeira Ferreira

Orientado por: Doutora Elsa Maria Nunes de Madureira

Coorientado por: Dr.^a Luciana Patrícia de Lima Teixeira

Tipo de documento: Trabalho de Revisão

Ciclo de estudos: 1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

**Instituição académica: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da
Universidade do Porto**

Porto, 2018

Resumo

O uso da medicina complementar e alternativa, na qual os suplementos à base de plantas se incluem, tem aumentado em doentes oncológicos. O uso concomitante de fármacos antineoplásicos e estes suplementos pode propiciar a ocorrência de interações e causar toxicidade. As vias de metabolização das enzimas CYP e transportadores como a gp-P constituem os principais mecanismos envolvidos nestas interações. Foi feita uma revisão bibliográfica com o objetivo de avaliar suplementos que possam ocasionar essas interações com fármacos antineoplásicos. Foram estudados nove suplementos (*Allium sativum*, *Annona muricata*, *Camellia Sinesis*, *Curcuma longa*, *Echinacea*, Ginseng, Hipericão, *Morinda citrifolia* e *Spirulina*) e todos eles tinham a capacidade de alterar alguma destas vias de metabolização. As interações entre suplementos à base de plantas e fármacos antineoplásicos podem surgir, sendo necessária maior investigação e ensaios clínicos que permitam caracterizar através de que vias ocorrem e como podem influenciar o tratamento.

Abstract

The use of complementary and alternative medicines, that includes the herbal supplements, its increasing among cancer patients. The concurrent use of antineoplastic drugs and these supplements can cause the occurrence of herb-drug interactions and cause toxicity. The main metabolic pathways of metabolism involved in these interactions are the CYP enzymes and P-gp. A literature review was made with the aim of evaluate herb supplements that can cause interactions with antineoplastic drugs. Nine herb supplements (*Allium sativum*, *Annona muricata*, *Camellia Sinesis*, *Curcuma longa*, *Echinacea*, Ginseng, *Hypericum*, *Morinda citrifolia* and *Spirulina*), were analysed and all of them can modify some of these metabolic pathways. The herb- antineoplastic drugs interactions can occur and more research and clinical trials are necessary to explain these pathways and how they could influence the treatment.

Palavras-Chave

Interação planta-fármaco; medicina complementar e alternativa; antineoplásicos, enzimas CYP, Glicoproteína-P.

Keywords

Herb- drug interactions; complementary and alternative medicine; antineoplastic; pharmacokinetics.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

CYP- enzimas do citocromo P450

EFSA- European Food Safety Authority

EGCG- epigallocatequina galato

Gp-P- glicoproteína-P

GST- glutatíão-S-transferase

IAN-AF- Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física

OMS- Organização Mundial de Saúde

TGI- *Target Group Index*

UGT- Difosfato-glucoronil transferase

Índice

Resumo	i
Abstract	ii
Palavras-Chave	ii
Keywords.....	ii
Índice.....	iv
1.Introdução.....	1
2. Metodologia	3
3. Mecanismos de ação das interações	3
3. Suplementos à base de ervas e caracterização das interações.....	5
3.1 Alho (<i>Allium sativum</i>)	5
3.2.Anona (<i>Annona muricata</i>)	7
3.3. Chá Verde (<i>Camellia Sinesis</i>).....	7
3.4. Curcuma ou Açafrão das Índias (<i>Curcuma longa</i>)	8
3.5. <i>Echinacea</i>	9
3.6. Ginseng.....	10
3.7. Hipericão ou Erva de São João	12
3.8. <i>Morinda citrifolia</i>	12
3.9. Spirulina	13
4. Considerações Finais	14
5. Referências Bibliográficas	16

1.Introdução

A nível mundial, em 2015, cerca de 1 em cada 6 mortes deveu-se a cancro. As doenças neoplásicas são a segunda causa de morte globalmente e continuam a aumentar com o aumento da esperança média de vida⁽¹⁾.

Os tratamentos convencionais (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) resultaram em significativas melhorias das taxas de sobrevivência e num aumento do número de sobreviventes destas doenças⁽¹⁾.

No entanto, os doentes procuram cada vez mais alternativas para complementar os tratamentos antineoplásicos e/ou minimizar os efeitos adversos associados a estes tratamentos. A medicina complementar e alternativa surge, assim, como uma opção a que muitos doentes recorrem⁽²⁻⁷⁾.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), medicina complementar e alternativa “refere-se a um conjunto amplo de práticas de saúde que não fazem parte das tradicionais e convencionais práticas médicas desses países e que não estão totalmente integradas nos cuidados de saúde aí dominantes”⁽⁸⁾.

As plantas medicinais, que incluem plantas, materiais derivados e outros produtos que contêm ingredientes ativos de plantas, são uma parte integrante da medicina complementar e alternativa^(4, 8, 9).

Em Portugal, os suplementos à base de plantas medicinais estão enquadrados como suplementos alimentares e definem-se, segundo o Decreto-Lei nº 136/2003, como quaisquer “géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito

nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquidos ou pós que se destinam a ser tomadas em unidades medidas de quantidade reduzida”⁽¹⁰⁾.

Nos Estados Unidos da América cerca de 63% dos doentes com cancro usam suplementos alimentares e de plantas medicinais⁽⁵⁾. Na Europa esta prevalência é de 34%⁽¹¹⁾.

O uso destes suplementos em Portugal continua a ser desconhecido, conhecendo-se somente dados gerais de consumo: segundo o Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física (IAN-AF) 2015/2016 o uso de suplementação em Portugal durante o último ano à data de recolha dos dados foi reportado por 26,6% da população, sendo superior no sexo feminino e nos indivíduos adultos e idosos. Os suplementos alimentares mais reportados são os vitamínicos e minerais, representando os outros 22,5% de consumo na população portuguesa⁽¹²⁾. Também segundo o estudo *Target Group Index* (TGI), realizado pela Marktest e relativamente a 2016, os maiores utilizadores de suplementos são do sexo feminino e com idade superior a 65 anos.

O uso concomitante de suplementos à base de plantas e fármacos pode levar à ocorrência de interações entre ambos. Estas interações têm despertado maior interesse e constituem um problema de saúde a considerar, uma vez que podem causar efeitos adversos graves^(3, 13).

Assim o objetivo deste trabalho é avaliar, à luz da evidência científica atual, suplementos à base de plantas que podem interagir com os fármacos antineoplásicos.

2. Metodologia

Foi feito um levantamento da bibliografia mais pertinente nesta área. Os artigos científicos foram pesquisados na base Pubmed, relativos aos últimos 10 anos e usando os termos de pesquisa “herb-drug interaction”, “herb-drug” e “complementary medicine”.

Foram considerados os fármacos antineoplásicos (citotóxicos, imunomoduladores e hormonoterapia) e os suplementos a analisar são aqueles que alegadamente têm algum propósito de uso relacionado com tratamento de cancro.

3. Mecanismos de ação das interações

As interações fármaco-planta resultam dos mesmos princípios que as interações medicamentosas, e podem ser farmacocinéticas (em que há alteração da concentração dos compostos) ou farmacodinâmicas (quando os compostos atuam nos mesmos recetores)⁽¹⁴⁾.

A persistência de um xenobiótico (fármaco ou outra substância química) no organismo e a sua toxicidade são determinados pela extensão da sua biotransformação e excreção. Alterações na atividade das vias de biotransformação e excreção são mecanismos chave na ocorrência de interações^(14, 15).

Esta biotransformação consiste em alterá-los físico-quimicamente forma a torná-los mais hidrofílicos e favorecer a sua eliminação pela urina ou bile e ocorre por reações químicas, divididas em reações de fase I e II, e que são catalisadas por grandes famílias de enzimas, presentes nas células do intestino delgado, fígado e pulmões⁽¹⁵⁾.

De uma forma sucinta, as reações de fase I são reações de oxidação, redução e hidrólise, que ocorrem por intermédio das enzimas do citocromo P450, ou CYP. Existem 59 CYP no ser humano, sendo que as envolvidas no metabolismo dos fármacos usados clinicamente e de outros xenobióticos são apenas sete e pertencem às famílias 1, 2 e 3 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4)^(15, 16).

A CYP3A4 é a enzima envolvida no metabolismo da maioria dos fármacos do mercado seguida da CYP2D6, responsável pelo metabolismo oxidativo de cerca de 25% dos fármacos⁽¹⁵⁾.

Quando as substâncias químicas são inibidores das CYP, vai ocorrer uma diminuição da metabolização dos seus substratos e uma maior exposição pode ocorrer, podendo conduzir a efeitos adversos com maior ou menor gravidade. Por outro lado, quando pró-fármacos, como a ciclofosfamida e o tamoxifeno, precisam de ser ativados a metabolitos ativos por esta via, e esta é inibida, vai haver acumulação do composto não ativo e não vai ocorrer o efeito que seria esperado⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Quando há indução das CYP, vai aumentar a metabolização das substâncias químicas e, potencialmente, não se obtém resposta terapêutica ou não se atingem concentrações que propiciem resposta^(15, 16).

As reações de fase II ocorrem quando os metabolitos se conjugam com outros metabolitos endógenos. As enzimas envolvidas nestas reações são a difosfato-glucoronil transferase (UGT), glutatíon-S-transferase (GST) e sulfotransferases^(15, 18). Na problemática de interações entre fármacos e suplementos de plantas estas reações podem ter importância, sendo uma área que precisa de maior investigação⁽¹⁸⁾.

Os transportadores de fármacos e substâncias químicas são também de relevância nesta questão das interações. Os transportadores de xenobióticos

medeiam o influxo celular (internalização) e efluxo celular (externalização) de substâncias químicas e encontram-se na barreira hematoencefálica, no plexo coróide, membranas neurais, nas células dos túbulos renais e nos hepatócitos e outras células do trato biliar⁽¹⁵⁾. A que tem maior relevância é a fosfoglicoproteína ou glicoproteína P (gp-P)⁽¹⁵⁾. Este transportador tem especial importância na parede intestinal, com um importante papel na biodisponibilidade de fármacos e outras substâncias químicas quando administradas por via oral^(15, 19).

Quando ocorre uma inibição da gp-P, a biodisponibilidade e concentração de substratos aumenta; quando há indução da gp-P, há maior metabolização da substância e excreção e, portanto, uma diminuição da sua concentração^(15, 19).

Na tabela 1, que se apresenta no anexo A, estão representados exemplos de fármacos antineoplásicos e as suas principais vias de metabolização.

3. Suplementos à base de ervas e caracterização das interações

3.1 Alho (*Allium sativum*)

Os constituintes do alho, e que existem em maior ou menor quantidade nos suplementos do mesmo, são compostos organossulfurados, flavonoides, sapogeninas, saponinas, compostos de selênio e frutossaminas^(20, 21).

O composto ativo mais abundante no alho, a alinina, é convertido enzimaticamente em alicina que é degradada rapidamente em compostos organossulfurados que lhe conferem as propriedades farmacológicas^(20, 21).

Os flavonoides presentes são apigenina, querceptina e outros, e, sendo antioxidantes, são associados à ação anticancerígena e cardioprotetora^(20, 21).

Foi demonstrado *in vitro* que os flavonoides têm a capacidade de modular a atividade dos transportadores intestinais e hepáticos (como gp-P)⁽²²⁾.

Estudos *in vitro* demonstraram que os suplementos de alho inibem várias enzimas CYP, nomeadamente as CYP2C9, 2C19 e 3A4, inibição que não foi encontrada noutros estudos semelhantes, o que se deve provavelmente à diferente constituição em bioativos dos suplementos ⁽¹⁶⁾.

Foi demonstrado *in vivo* (ratos) que os suplementos de alho podem alterar a atividade das enzimas CYP bem como interferir na atividade de enzimas que participam nas reações de fase II, o que pode conduzir a interações com fármacos⁽¹⁶⁾.

Dos diversos ensaios clínicos obtiveram-se dados importantes: verificou-se inibição da CYP2E1 em suplemento rico em dialil sulfido e indução da CYP3A4 em suplementos ricos em alinina e alicina e que esta interação se poderia dever à interação com a gp-P^(16, 22).

O que importa referir neste caso é que os diferentes constituintes bioativos do alho e que estão em doses diferentes nos suplementos podem propiciar interações com várias vias metabólicas tornando, assim, muito difícil avaliar quais os efeitos que podem provocar. Admitindo que todas estas vias podem ser alteradas, os suplementos de alho podem influenciar a metabolização de vários fármacos antineoplásicos^(5, 23, 24).

Um estudo realizado com doentes oncológicos de um hospital na Costa Rica, em que se estudou as possíveis interações de diversos suplementos por eles usados e fármacos antineoplásicos, verificou que os suplementos de alho podiam interagir com paclitaxel, irinotecano, abiraterona e ciclofosfamida⁽²³⁾.

São necessários, portanto, mais estudos clínicos para se perceber como cada composto bioativo pode influenciar as enzimas e transportadores e se o uso de suplementos de alho é seguro durante tratamentos antineoplásicos.

3.2. Anona (*Annona muricata*)

A *Annona muricata* é uma árvore da família Annonaceae e o seu fruto é tradicionalmente usado como alimento. As possíveis propriedades terapêuticas do seu fruto, folhas e caules levaram à sua comercialização como suplemento alimentar (na forma de sumo, de extrato e de cápsulas)^(20, 25).

A *Annona muricata* possui vários fitoquímicos, como alcaloides, acetogeninas e compostos fenólicos^(20, 25).

As acetogeninas têm a capacidade de inibir a gp-P, logo, poderão estar envolvidas na interação com fármacos que são substratos desta proteína, como é o caso do paclitaxel^(20, 23).

3.3. Chá Verde (*Camellia Sinesis*)

Os constituintes principais do chá verde (e suplementos dele derivados) são os polifenóis como epigallocatequina galato (EGCG), cafeína e teanina^(20, 21).

Ensaio clínicos, realizados em indivíduos saudáveis com fármacos teste, permitem concluir que estes suplementos não alteram de forma significativa a metabolização que envolve as isoformas CYP1A2, 2D6 e 2C9. No entanto, quando a via de metabolização envolvida é a da CYP3A4, verifica-se uma ligeira inibição⁽²⁶⁾.

Uma outra revisão sistemática em que se avaliou as interações de vários suplementos com fármacos ou grupos de fármacos, concluiu que os suplementos

de chá verde têm interação quer com substratos do citocromo P450, quer com terapêutica hormonal de substituição⁽²⁷⁾.

A EGCG e outros polifenóis encontrados no chá verde podem inibir o efeito terapêutico do bortezomib e de outros inibidores do proteossoma, uma vez que reagem quimicamente com o seu grupo de ácido borónico (4, 28, 29).

Os suplementos de chá verde podem, também, inibir o transporte do irinotecano e do seu metabolito SN-38 na eliminação biliar, levando a um tempo de semi-vida aumentado e possível aumento de toxicidade⁽²¹⁾.

Estes suplementos podem ainda antagonizar a atividade de hormonas estrogénicas e de fármacos antiandrogénicos, diminuindo o seu efeito terapêutico⁽²⁴⁾.

3.4. Curcuma ou Açafrão das Índias (*Curcuma longa*)

A curcuma tem como constituintes ativos a curcumina, composto mais estudado e que lhe confere mais propriedades, e a turmerona^(20, 21, 24).

Estudos *in vitro* demonstram que a curcumina pode inibir a enzima CYP3A4 intestinal e inibir ou alterar a atividade da gp-P^(20, 21).

Há evidência resultante de um estudo clínico com voluntários saudáveis que demonstra que a curcumina inibe a ação da CYP1A2 e induz a CYP2A6, o que pode afetar o metabolismo de certos fármacos^(21, 24, 30).

A curcumina proveniente da dieta pode também afetar a resposta terapêutica a certos fármacos. Foi provado, num estudo *in vitro*, que a curcumina pode inibir a formação de espécies reativas de oxigénio e interromper uma via que leva à apoptose celular e inibir a ação de determinados fármacos antineoplásicos^(20, 31).

Há um caso relatado de toxicidade que envolve a curcumina: uma doente com cancro da mama a fazer tratamento com vinorelbina que não obteve resposta

terapêutica e acabou por falecer. A doente tomava também anona e Aloé, logo não se pode afirmar qual destes poderá ter tido maior efeito, mas este caso alerta para a importância do conhecimento destas interações⁽²⁴⁾.

3.5. *Echinacea*

A *Echinacea* tem como principais constituintes ativos os ácidos cicórico e cafárico, alcanidas e polissacarídeos^(20, 21).

A *Echinacea* usada em suplementos alimentares pode provir de diferentes espécies levando a maior variabilidade de compostos bioativos, contribuindo para uma maior confusão no estudo das interações entre suplementos e fármacos^(20, 21).

É-lhe atribuída, por estudo *in vitro* e por ação do ácido cicórico, potencial atividade citotóxica em células cancerígenas do cólon, provocando a sua apoptose, mas mais estudos são necessários para o comprovar⁽³²⁾.

Em relação às interações *Echinacea*-fármaco, estão maioritariamente relacionadas com interações com as enzimas CYP. No entanto, atribuído ao seu efeito imunoestimulante, é capaz de ativar macrófagos e a proliferação de linfócitos T, podendo contrariar o efeito de certos fármacos antineoplásicos⁽³³⁾.

Estudos *in vitro*, em hepatócitos, demonstraram que as alcanidas da *Echinacea* inibem ligeiramente várias isoformas das CYP, nomeadamente 1A2, 2C9, 2D6, 2D9 e 3A4⁽²²⁾.

Um ensaio clínico com digoxina (fármaco-teste para medir a interação com a gp-P) indicou que não se verifica interação entre a *Echinacea* e gp-P, logo, não existirá interação entre o suplemento e fármacos metabolizados por esta via.⁽²²⁾ Dos estudos clínicos conduzidos para avaliar a interação deste suplemento com

fármacos, chega-se à conclusão que a *Echinacea* não causa interação envolvendo as isoformas CYP2C9, CYP2D6 e CYP2E1^(16, 22). Os estudos realizados para determinar a ação na CYP1A2 verificaram possível inibição ligeira, ainda que inconclusiva, pelo que é desaconselhado o uso concomitante do suplemento com fármacos metabolizados por esta isoforma⁽²²⁾.

Por outro lado, há evidência clínica que demonstra que a *Echinacea* tem potencial de induzir de forma moderada a CYP3A4 hepática e inibir o metabolismo pré-sistémico de fármacos metabolizados pela CYP3A4 intestinal^(16, 22). Estes dois mecanismos concorrem entre si mas pensa-se que ocorrem em diferentes momentos e que variam de acordo com as características dos substratos (por exemplo, a biodisponibilidade oral dos fármacos)⁽¹⁶⁾.

No estudo de Esquivel *et al*, em que avaliaram as potenciais interações fármaco-planta em doentes oncológicos a realizar tratamentos, foram detetadas interações entre o suplemento de *Echinacea* e sorafenib e erlotinib⁽²³⁾.

Um caso clínico relatado de um doente com diagnóstico de cancro de pulmão não pequenas células, a fazer tratamento com etoposido e cisplatina, e a tomar concomitantemente suplemento de *Echinacea*, descreve trombocitopenia, que melhorou consideravelmente após suspensão do suplemento ^(3, 34).

Assim recomenda-se precaução com a co-administração de fármacos com estreita janela terapêutica e com biodisponibilidade oral baixa e este suplemento⁽¹⁶⁾.

3.6. Ginseng

Estes suplementos derivam de duas árvores diferentes, uma de origem asiática (*Panax ginseng*) e a outra americana (*Panax quinquefolius*)^(20, 21) e tem como constituintes os ginsenosídeos, que parecem ter efeito antiproliferativo (comprovado *in vitro*)^(20, 21).

Estudos *in vitro* sugerem que os ginsenosídeos podem interferir com a atividade de enzimas CYP: verificou-se uma ligeira inibição das CYP1A2 e 3A4. No entanto, esta inibição não foi confirmada em ensaios clínicos⁽²¹⁾. Alguns ginsenosídeos parecem ser substratos para a gp-P, *in vitro*, levando a uma inibição da sua atividade⁽²¹⁾.

Foi demonstrado por testes laboratoriais que a atividade anticancerígena do Ginseng é potenciada pelo uso de antioxidantes e que a sua utilização tem efeito sinérgico com o 5-fluoracilo no tratamento de células de cancro colorctal⁽²⁰⁾.

Dois casos clínicos foram reportados em que se associaram efeitos adversos com este suplemento. Uma mulher de 36 anos, com adenocarcinoma de pulmão a fazer gefitinib, teve um aumento da dispneia, podendo ter ocorrido uma interação entre o suplemento e o fármaco, por indução da CYP3A4. Ao ocorrer indução da enzima, houve um aumento da metabolização do fármaco, levando a uma menor resposta terapêutica⁽³⁾.

Um outro caso envolve um doente de 26 anos com leucemia mieloide, a tomar imatinib que manifestou hepatotoxicidade. A possível interação ocorreu por inibição da CYP3A4 e gp-P, o que levou a um aumento da concentração de imatinib, que terá ocasionado a hepatotoxicidade⁽³⁾.

No estudo de Esquivel *et al*/foram também descritas interações entre ginseng e sorafenib, ciclofosfamida e docetaxel⁽²³⁾.

De todos estes estudos, verifica-se que os suplementos de ginseng podem causar interações com fármacos antineoplásicos.

3.7. Hipericão ou Erva de São João

O hipericão é uma das ervas mais extensamente estudadas, o que resulta da ocorrência de inúmeras reações adversas associadas ao seu uso⁽³⁵⁾. Os seus principais compostos bioativos são a hiperforina e hipericina, mas contém, também, flavonoides (quercetina e outros) e catequinas^(20, 21).

A sua interação com inúmeros fármacos, provados por ensaios clínicos, estudos *in vitro* e *in vivo*, resulta da capacidade de alguns dos seus constituintes, (principalmente a hiperforina) em afetar várias enzimas do citocromo P450^(21, 36-38).

A CYP3A4 é a principal isoforma afetada pelo hipericão, tendo ficado demonstrado que este induz esta enzima, causando uma diminuição dos níveis de fármacos metabolizados por esta. Ficou provado que os efeitos do hipericão podem manter-se até duas semanas em certas pessoas, sendo aconselhado a sua interrupção antes de se iniciar qualquer terapêutica^(20, 24).

O hipericão parece também induzir as enzimas CYP2C8, 2C19 e 2E1 mas mais estudos são necessários para o confirmar. A atividade das CYP2C9, 1A2 e 2D6 parecem não ser afetadas pelo hipericão, porém relatos isolados de interações foram já reportados^(20, 24).

A atividade da gp-P é, também, afetada pelo hipericão, especialmente a intestinal, inicialmente por inibição da sua atividade seguida de uma potente indução; esta indução conduz a interações clinicamente relevantes^(20, 24).

3.8. *Morinda citrifolia*

O suplemento de *Morinda citrifolia* (ou noni) apresenta-se sob a forma de sumo fresco ou fermentado ou sob a forma de cápsulas, comprimido ou pó ⁽²⁰⁾. Na Europa, e devido a casos reportados de hepatite aguda que envolviam *Morinda*

citrifolia, levou a European Food Safety Authority (EFSA) a emitir um parecer positivo de segurança para as folhas para chá e sumo⁽³⁹⁾.

A *Morinda citrifolia* é muito usada pois acredita-se ter diversas propriedades terapêuticas, que ainda se encontram em estudo. Os seus componentes biológicos, como glicosídeos, querceptina e antioxidantes parecem conferir-lhe propriedades antitumorais, entre outras^(20, 40). Estas alegações são feitas com base em estudos *in vitro* e *in vivo*, no entanto é necessária a realização de ensaios clínicos para validar estas alegações e para confirmar a sua eficácia e segurança⁽⁴⁰⁾.

Não existem muitos estudos do efeito dos constituintes dos suplementos com base nesta planta e fruto. No entanto, sabe-se que há vários dos seus metabolitos secundários, como polissacarídeos e flavonoides, que podem ser substratos das enzimas UGT e que podem competir com o metabolismo de fármacos⁽¹⁸⁾.

Além disso, o efeito antioxidante dos seus componentes pode diminuir a atividade de certos fármacos antineoplásicos e da radioterapia⁽²⁰⁾.

Não existe, assim, evidência que permita classificar o suplemento à base de *Morinda citrifolia* como totalmente seguro, sendo por isso necessária a realização de mais estudos que suportem que não existem interações com fármacos.

3.9. Spirulina

A *spirulina platensis* (alga fotossintética) tem sido usada tradicionalmente como fonte alimentar devido ao seu elevado conteúdo em nutrientes⁽⁴¹⁾. Investigação mais recente demonstra que tem diversas propriedades

farmacológicas, inclusive anticarcinogénicas, que derivam do seu grande e diverso conteúdo em fitoquímicos e peptídeos bioativos^(20, 41, 42).

Estas suas propriedades têm feito com que o seu uso como suplemento alimentar tenha vindo a aumentar, sendo comercializada nas formas de pó, cápsulas e comprimidos^(20, 41).

No entanto, a sua capacidade de modular enzimas que participam na degradação de tóxicos, e que lhe conferem propriedades terapêuticas, podem, por outro lado, ser causa de possíveis interações com fármacos usados concomitantemente. Foi o que foi demonstrado num estudo com ratos, em que se verificou que a capacidade da Spirulina em diminuir a atividade das enzimas CYP1A2 e 2E1 hepáticas está relacionada com o seu efeito anticancerígeno mas pode, também, ocasionar interações com fármacos que usem estas enzimas na sua degradação^(20, 41). Neste estudo verificou-se ainda que a Spirulina sp. tem pouco ou nenhum efeito nas isoformas CYP2B, 2C e 3A, mas mais investigação deve ser feita para que fique totalmente esclarecido^(20, 41).

Num estudo prospetivo de Esquivel *et al* foi reportada uma interação entre um suplemento de Spirulina sp e tamoxifeno, demonstrando que este suplemento pode provocar interações em doentes submetidos a tratamentos oncológicos⁽²³⁾.

4. Considerações Finais

O uso de suplementos à base de plantas com finalidade terapêutica constitui uma realidade global e abrangente. Assim, torna-se fundamental que os profissionais de saúde estejam alerta e esclarecidos sobre os seus possíveis efeitos terapêuticos e adversos.

As interações decorrentes do uso concomitante de suplementos à base de plantas e fármacos são uma realidade e, como foi demonstrado, ainda é necessário muita investigação nesta área, assim como a realização de ensaios clínicos para confirmar o que se obteve nos estudos *in vitro* e *in vivo*.

Um quadro resumo com as interações entre fármacos antineoplásicos e os suplementos em estudo encontra-se no anexo C.

Da revisão sistemática realizada, é possível concluir que a informação é muitas vezes contraditória. Em doentes oncológicos, sendo doentes polimedicados e com fármacos com janela terapêutica muito estreita, o uso de suplementos deve ser desaconselhado ou fortemente vigiado.

Além deste desconhecimento em relação à farmacocinética dos suplementos à base de ervas, deve ser tido em conta que estes podem ser adquiridos em qualquer loja ou até *online* e que estes suplementos apresentam grande variabilidade na sua constituição química.

O desconhecimento do consumo de suplementos à base de plantas pela população portuguesa e por doentes oncológicos portugueses foi uma limitação deste trabalho. Para além disto só são analisados os fármacos antineoplásicos, apesar dos doentes oncológicos serem frequentemente medicados com outros fármacos (corticoides, antieméticos, entre outros).

A toma concomitante de suplementos de alho, anona, chá verde, curcuma, *Echinacea*, ginseng, hipericão, noni e spirulina podem interferir com os mecanismos de degradação dos fármacos antineoplásicos, pelo que está desaconselhado o seu uso.

5. Referências Bibliográficas

1. WHO. Cancer. 2018. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/en/>.
2. Pihlak R, Liivand R, Trelin O, Neissar H, Peterson I, Kivistik S, et al. Complementary medicine use among cancer patients receiving radiotherapy and chemotherapy: methods, sources of information and the need for counselling. *European journal of cancer care*. 2014; 23(2):249-54.
3. Awortwe C, Makiwane M, Reuter H, Muller C, Louw J, Rosenkranz B. Critical evaluation of causality assessment of herb-drug interactions in patients. *British journal of clinical pharmacology*. 2018; 84(4):679-93.
4. Mendes E, Herdeiro MT, Pimentel F. [The use of herbal medicine therapies by cancer patients]. *Acta medica portuguesa*. 2010; 23(5):901-8.
5. Alsanad SM, Howard RL, Williamson EM. An assessment of the impact of herb-drug combinations used by cancer patients. *BMC complementary and alternative medicine*. 2016; 16(1):393.
6. Barata J. *Terapêuticas Alternativas de Origem Botânica: Efeitos Adversos e Interações Medicamentosas*. Lisboa: Lidel- edições técnicas; 2008.
7. Alsanad SM, Williamson EM, Howard RL. Cancer patients at risk of herb/food supplement-drug interactions: a systematic review. *Phytotherapy research : PTR*. 2014; 28(12):1749-55.
8. WHO. Traditional, complementary and integrative medicine. 2018. Disponível em: <http://www.who.int/traditional-complementary-integrative-medicine/about/en/>.
9. Verhoef MJ, Balneaves LG, Boon HS, Vroegindewey A. Reasons for and characteristics associated with complementary and alternative medicine use among adult cancer patients: a systematic review. *Integrative cancer therapies*. 2005; 4(4):274-86.
10. Ministério da Agricultura DReP. Decreto-Lei n.º 136/2003. Disponível em: https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/693251/details/normal?p_p_auth=4MIOc8EC.
11. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integrative cancer therapies*. 2012; 11(3):187-203.
12. https://ian-af.up.pt/sites/default/files/IAN-AF%20Relato%CC%81rio%20Resultados_v1.5.pdf.
13. Lee RT, Barbo A, Lopez G, Melhem-Bertrandt A, Lin H, Olopade OI, et al. National survey of US oncologists' knowledge, attitudes, and practice patterns regarding herb and supplement use by patients with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014; 32(36):4095-101.
14. Osswald W, Guimarães S. *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmcológicas*. Porto: Porto Editora; 2001.
15. Klaassen CD. *Casarett and Doull's toxicology : the basic science of poisons*, 7 th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
16. Wanwimolruk S, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1). *EXCLI journal*. 2014; 13:347-91.

17. Brantley SJ, Argikar AA, Lin YS, Nagar S, Paine MF. Herb-drug interactions: challenges and opportunities for improved predictions. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2014; 42(3):301-17.
18. Mohamed ME, Frye RF. Effects of herbal supplements on drug glucuronidation. Review of clinical, animal, and in vitro studies. *Planta medica*. 2011; 77(4):311-21.
19. Choi JH, Ko CM. Food and Drug Interactions. *Journal of lifestyle medicine*. 2017; 7(1):1-9.
20. . Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Disponível em: <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search?letter=A>.
21. Willianson EM DS, Baxter K, Lee CR. Stockley's Herbal Medicine's Interations: a guide to the interations of herbal medicines. In: Press P, editor. 1 ed. London; 2009.
22. Haefeli WE, Carls A. Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2014; 10(3):359-77.
23. Ramos-Esquivel A, Viquez-Jaikel A, Fernandez C. Potential Drug-Drug and Herb-Drug Interactions in Patients With Cancer: A Prospective Study of Medication Surveillance. *Journal of oncology practice*. 2017; 13(7):e613-e22.
24. . Observatório de Interações Planta-Medicamento-OIPM Disponível em: <http://www.oipm.uc.pt/home/>.
25. Moghadamtousi SZ, Fadaeinasab M, Nikzad S, Mohan G, Ali HM, Kadir HA. *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *International journal of molecular sciences*. 2015; 16(7):15625-58.
26. Wanwimolruk S, Phopin K, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 2). *EXCLI journal*. 2014; 13:869-96.
27. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *British journal of clinical pharmacology*. 2013; 75(3):603-18.
28. Ben-Arye E, Samuels N, Goldstein LH, Mutafoğlu K, Omran S, Schiff E, et al. Potential risks associated with traditional herbal medicine use in cancer care: A study of Middle Eastern oncology health care professionals. *Cancer*. 2016; 122(4):598-610.
29. Golden EB, Lam PY, Kardosh A, Gaffney KJ, Cadenas E, Louie SG, et al. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood*. 2009; 113(23):5927-37.
30. Chen Y, Liu WH, Chen BL, Fan L, Han Y, Wang G, et al. Plant polyphenol curcumin significantly affects CYP1A2 and CYP2A6 activity in healthy, male Chinese volunteers. *The Annals of pharmacotherapy*. 2010; 44(6):1038-45.
31. Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, Small GW, Shi YY, Orlowski RZ. Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer. *Cancer research*. 2002; 62(13):3868-75.
32. Tsai YL, Chiu CC, Yi-Fu Chen J, Chan KC, Lin SD. Cytotoxic effects of *Echinacea purpurea* flower extracts and cichoric acid on human colon cancer cells through induction of apoptosis. *Journal of ethnopharmacology*. 2012; 143(3):914-9.
33. Sanchez Gomez E, Arco Prados Y. [Review of pharmacological interactions of oral anticancer drugs provided at pharmacy department]. *Farmacia hospitalaria* :

organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria. 2014; 38(4):338-63.

34. Bossaer JB, Odle BL. Probable etoposide interaction with Echinacea. Journal of dietary supplements. 2012; 9(2):90-5.

35. Rahimi R, Abdollahi M. An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2012; 8(6):691-708.

36. Goey AK, Meijerman I, Rosing H, Marchetti S, Mergui-Roelvink M, Keessen M, et al. The effect of St John's wort on the pharmacokinetics of docetaxel. Clinical pharmacokinetics. 2014; 53(1):103-10.

37. Kober M, Pohl K, Efferth T. Molecular mechanisms underlying St. John's wort drug interactions. Current drug metabolism. 2008; 9(10):1027-37.

38. Soleymani S, Bahramsoltani R, Rahimi R, Abdollahi M. Clinical risks of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) co-administration. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2017; 13(10):1047-62.

39. Authority EEFS. Opinion on the safety of Tahitian Noni® 'Morinda citrifolia (noni) fruit puree and concentrate' as a novel food ingredient The EFSA Journal (2009) 2009. 1-16.

40. Torres MAO, de Fatima Braga Magalhaes I, Mondego-Oliveira R, de Sa JC, Rocha AL, Abreu-Silva AL. One Plant, Many Uses: A Review of the Pharmacological Applications of *Morinda citrifolia*. Phytotherapy research : PTR. 2017; 31(7):971-79.

41. Savranoglu S, Tumer TB. Inhibitory effects of spirulina platensis on carcinogen-activating cytochrome P450 isozymes and potential for drug interactions. International journal of toxicology. 2013; 32(5):376-84.

42. Ovando CA, Carvalho JCd, Vinícius de Melo Pereira G, Jacques P, Soccol VT, Soccol CR. Functional properties and health benefits of bioactive peptides derived from Spirulina: A review. Food Reviews International. 2018; 34(1):34-51.

ANEXO A

Tabela 1: Principais enzimas CYP envolvidas na metabolização de fármacos antineoplásicos⁽²²⁾.

Enzima /transportador	Exemplos de fármacos antineoplásicos (substratos)
CYP1A2	Etoposido, erlotinib, imatinib, tamoxifeno
CYP2C8	Ciclofosfamida, paclitaxel, tegafur (5-FU)
CYP2C9	Tamoxifeno
CYP2C19	Ciclofosfamida, ifosfamida, tamoxifeno.
CYP2D6	Tamoxifeno, vinorelbina
CYP3A4	Alcaloides da vinca, docetaxel, etoposido, imatinib, irinotecano, letrozole, sorafenib, tamoxifeno
Gp-P	Alcaloides da vinca, doxorrubicina, epirrubicina, etoposido, imatinib, irinotecano, mitomocina, paclitaxel, SN-38, tamoxifeno
UGT	Anastrozole, doxorrubicina, SN-38, sorafenib

ANEXO B

Tabela 2: Principais alegadas propriedades terapêuticas dos suplementos e estudos realizados^(20-22, 40, 42).

	Propriedades terapêuticas	Estudos realizados
Alho	Antihipertensor, hipolipidemiante, antimicrobiano, hipoglicêmico e anticancerígeno.	Algumas destas propriedades são confirmadas por ensaios clínicos e meta análises mas evidência para o seu uso clínico é pobre.
Anona	Anti-inflamatório, analgésico, antidiabético, antivírico e antimicrobiano Anticancerígeno	Confirmadas por estudos em animais Demonstrado <i>in vivo</i>
Chá verde	Regula glicemia, colesterol, pressão arterial Perda de peso Prevenção do cancro (em doentes de alto risco de cancro hepático e colorectal)	Propriedades confirmadas por ensaios clínicos Dados obtidos de ensaios clínicos mas que necessitam de mais investigação
Curcuma	Curcumina tem efeito anti-inflamatório, antiproliferativo e quimioprotetor Efeito anticancerígeno	Demonstrado por testes <i>in vitro</i> Demonstrado em ensaios clínicos, em doentes com cancro colorectal e pancreático

	Propriedades terapêuticas	Estudos realizados
<i>Echinacea</i>	Propriedades imunoestimulantes Prevenção e tratamento da constipação, infecção por <i>Influenza</i> e de outras infecções do trato respiratório superior.	Os estudos clínicos não comprovam estas indicações.
Ginseng	Ginsenosídeos, estimulam e inibem o sistema nervoso central, alteram o tônus cardiovascular Efeito antiproliferativo	Demonstrado por estudos <i>in vitro</i>
Hiperício	Antidepressivo	Demonstrado por estudos clínicos, podendo ser tão eficaz como fármacos usados no tratamento da depressão
Noni	Propriedades antitumorais, imunoestimulantes, anti-inflamatórias, antidiabéticas, antieméticas e antioxidantes, entre outras	Demonstrados em estudos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>
Spirulina	Propriedades antihistamínicas, imunomoduladoras, antihepatotóxicas Propriedades quimio e radioprotetoras	Confirmado em estudos clínicos Demonstrado em estudos animais

ANEXO C

Tabela 3: Quadro resumo das interações entre os suplementos analisados e fármacos antineoplásicos.

	Alho	Annona muricata	Camellia sinensis	Corcuma	Echinacea	Ginseng	Hiperião	Morinda citrifolia	Spirulina
Bortezomib			●						
Ciclofosfamida	●			●		●	●		
Ciproterona			●						
Docetaxel	●					●			
Doxorrubicina	●			●					
Etoposido	●								
Erlotinib				●	●				
Gefitinib						●			
Ifosfamida	●								
Imatinib					●		●		
Irinotecano			●			●	●		
Paclitaxel	●	●							
Sorafenib					●	●			
Tamoxifeno	●		●				●		●
Vinblastina	●								
Vincristina	●								
Vinorelbina	●				●				